

09. 7. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D: 26 AUG 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 7 月 1 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 7 3 6 5 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 7 3 6 5 1]

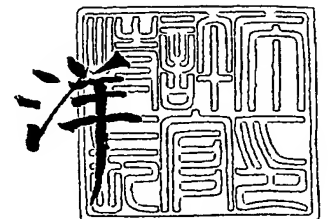
出 願 人 財 団 法 人 先 端 医 療 振 興 財 団
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 1 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 2003PA0307
【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿
【国際特許分類】 A61B 5/055
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市中区山元町 5 丁目 2 1 9 番 1 号 C 1 0 6
 【氏名】 黒田 輝
【特許出願人】
 【識別番号】 300061835
 【氏名又は名称】 財団法人先端医療振興財団
【代理人】
 【識別番号】 100065868
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 角田 嘉宏
 【電話番号】 078-321-8822
【選任した代理人】
 【識別番号】 100088960
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高石 ▲さとる▼
 【電話番号】 078-321-8822
【選任した代理人】
 【識別番号】 100106242
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 古川 安航
 【電話番号】 078-321-8822
【選任した代理人】
 【識別番号】 100110951
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 西谷 俊男
 【電話番号】 078-321-8822
【選任した代理人】
 【識別番号】 100114834
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 幅 慶司
 【電話番号】 078-321-8822
【選任した代理人】
 【識別番号】 100122264
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 内山 泉
 【電話番号】 078-321-8822
【選任した代理人】
 【識別番号】 100125645
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 是枝 洋介
 【電話番号】 078-321-8822
【選任した代理人】
 【識別番号】 100127502
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 篠田 賛治
 【電話番号】 078-321-8822

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 006220

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 委任状 1

【援用の表示】 平成 1 5 年 7 月 7 日提出の包括委任状

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

磁気共鳴断層画像法によって観測される対象物体内部の水プロトンの複素磁気共鳴信号の位相を温度指標として、該対象物体内部の所定箇所に温度変化が局所的に生じる場合に当該対象物体の温度分布を示す実測位相分布画像を取得し、
その取得された実測位相分布画像内の所定箇所を関心領域として設定し、
該関心領域周辺部の複素磁気共鳴信号の位相分布に基づいて、前記関心領域内の温度変化が生じる前の複素磁気共鳴信号の位相分布を推定し、
該推定位相分布に基づいて推定位相分布画像を取得し、
前記実測位相分布画像と前記推定位相分布画像とを画素毎に減算することにより前記関心領域内で温度変化によって生じた複素磁気共鳴信号の位相の変化量を算出し、
該変化量に基づいて前記関心領域内の温度変化量を計測する方法。

【請求項 2】

関心領域内の複素磁気共鳴信号の位相分布を、当該関心領域周辺部の複素磁気共鳴信号の位相分布に線形最小二乗法による高次有理多項式フィット、非線形最小二乗法による関数フィットまたは有限要素法を適用することにより推定することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

複素磁気共鳴信号の複素数の複素共役を積算し、その積の逆正接を C 言語の `atan2` 関数を用いて計算することにより、実測位相分布画像と推定位相分布画像とを画素毎に減算することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

複素磁気共鳴信号の位相変化量に基づく温度変化量の分布画像を、磁気共鳴断層画像法により得られる臓器または組織の解剖学的画像と重畳して出力することを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

加温または冷却処置時に、加温装置または冷却装置の体内挿入部の先端部を含むように該挿入部の延長線と交わる 1 枚、若しくは 2 枚または 3 枚の直交面、あるいは 1 枚以上の平行面における複素磁気共鳴信号の位相分布画像を撮像することを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

加温装置または冷却装置の体内挿入部の先端部の位置を光学式位置取決装置を用いて確認し、該先端部を含むように複素磁気共鳴信号の位相分布画像を撮像することを特徴とする請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

対象である臓器または組織が体動により移動した場合に、その移動に追従して、またはその移動の範囲を包含するように複素磁気共鳴信号の位相画像を撮像することを特徴とする請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 8】

磁気共鳴断層画像法によって観測される対象物体内部の水プロトンの複素磁気共鳴信号の位相を温度指標として、該対象物体内部の所定箇所に温度変化が局所的に生じる場合に該対象物体の温度分布を示す実測位相分布画像を形成する手段と、
その取得された実測位相分布画像内の関心領域を設定する手段と、
該関心領域周辺部の複素磁気共鳴信号の位相分布に基づいて、前記関心領域内の温度変化が生じる前の複素磁気共鳴信号の位相分布を推定する手段と、
該推定位相分布に基づいて推定位相分布画像を形成する手段と、
前記実測位相分布画像と前記推定位相分布画像とを画素毎に減算することにより、前記関心領域内で温度変化によって生じた複素磁気共鳴信号の位相変化量の画像を形成する手段と、
該位相分布画像から温度変化を算出する手段と

を備える温度変化計測装置。

【請求項 9】

位相分布を推定する手段が、関心領域周辺部の複素磁気共鳴信号の位相分布に線形最小二乗法による高次有理多項式フィット、非線形最小二乗法による関数フィットまたは有限要素法を適用することを特徴とする請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】

位相差分布画像を形成する手段が、複素磁気共鳴信号の複素数の複素共役を積算し、その積の逆正接を C 言語の `atan2` 関数を用いて計算することにより、実測位相分布画像と推定位相分布画像とを画素毎に減算することを特徴とする請求項 8 または 9 に記載の装置。

【請求項 11】

関心領域内で温度変化によって生じた複素磁気共鳴信号の位相の変化量を表す位相差分布画像を形成する手段に加えて、該位相差分布画像から算出した温度画像を臓器または組織の解剖学的画像と重畳して出力する手段を有する請求項 8 乃至 10 のいずれかに記載の装置。

【請求項 12】

実測位相分布画像を撮像するために、加温装置または冷却装置の体内挿入部の先端部を確認し、加温装置または冷却装置の体内挿入部の延長線と交わる 1 枚、若しくは 2 枚または 3 枚の直交面、あるいは 1 枚以上の平行面における複素磁気共鳴信号の位相分布画像を撮像する手段を有することを特徴とする請求項 8 乃至 11 のいずれかに記載の装置。

【請求項 13】

加温装置または冷却装置の体内挿入部の先端部の位置を光学式位置取決装置を用いて確認することを特徴とする請求項 12 に記載の装置。

【請求項 14】

対象である臓器または組織が体動により移動した場合に、その移動に追従してまたはその移動の範囲を包含するように加温装置または冷却装置の体内挿入部の先端部の位置を確認することを特徴とする請求項 12 または 13 に記載の装置。

【書類名】明細書

【発明の名称】磁気共鳴断層画像法による自己参照型・体動追従型の非侵襲体内温度分布計測方法およびその装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging、以下、MRIという) を用いた体内臓器・組織温度の非侵襲的計測法および光学式位置取決装置を用いて加温または冷却治療時に最適なMRI画像を撮像する方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

ガン治療法の一つとして高温切除術、ハイパーサーミア等の加温療法があり、局在化した腫瘍の加温を簡便に行う必要からマイクロ波、ラジオ周波数 (RF) 波、レーザーまたは収束超音波加温装置が使用されている。この加温療法では、治療の対象である腫瘍部位を一定温度以上に加温し、かつ、正常部位は一定温度以下に保たねばならないため、生体内部の腫瘍部位および正常部位の温度を正確に測定し、加温制御を行うことが重要となる。

【0003】

加温療法における温度の監視は、これまで一般に熱電対や光ファイバー等のプローブを腫瘍部に挿入して行われてきた。しかし、こうした侵襲的溫度測定法は、加温療法本来の低侵襲性を損なうのみならず、測温点以外の位置に生じる異常高温点の検出ができない、プローブの抜刺が腫瘍細胞の転移を招くおそれがある、加温に用いる電磁波や超音波とプローブとの相互作用がある等の多くの重大な問題を有していた。

【0004】

これら問題点を解決するため体内温度分布の非侵襲的画像化技術が望まれきた。MRIによる温度計測法は3次元の任意領域の選択が可能なこと、多様な温度依存パラメーターを有すること、被爆がなく安全なこと、造影物質の外部からの導入が不要であるなどの特長を有する。さらに、MRIは腫瘍を含む軟部組織の識別能力において他の断層画像法を凌駕し、術中の組織変化 (タンパク質の変性、浮腫の形成、壊死等) の観察および治療効果の判定にも有利である。

【0005】

MRIにおける温度依存パラメーターとしては、熱平衡磁化 (M_0)、縦緩和時間 (T_1)、横緩和時間 (T_2)、拡散定数 (D) および化学シフト (δ) が知られているが、これら温度分布画像化のためのパラメーターを比較すると、プロトン密度の温度依存性が組織の種類または状態で変わると同時に巨視的磁化が磁性成分により変化するため、プロトン密度の影響を含む M_0 の温度特性も組織の種類または状態によって異なる。 T_1 の温度依存性も同様に組織の種類または状態によって著しく異なり、温度係数が逆符号になることもある。これは T_1 が粘度の関数であり、生体組織水に含まれる多様なタンパク質が結合水、自由水またはこれらの間のプロトンの交換を通じて T_1 の特性を複雑に支配するためである。 T_2 は一般に T_1 に比べて測定における S/N が劣るため、温度パラメーターとしてはほとんど検討されていない。 D は、 T_1 が主に分子の回転拡散の影響を受けるのに対し、温度に対して敏感に変化する並進拡散の支配を受け、また、2つの磁気共鳴エコー信号の比から求められるために励起磁場パルスの空間的不均一性の影響を受けにくく、 T_1 より温度計測に適するとされている。しかし、 D の測定は長いエコー時間を使うので S/N が悪い上、静磁場強度の時間的不安定性および体動の影響を受けやすい。

【0006】

プロトン化学シフトは、温度依存性がブラウン運動に由来する点では T_1 、 T_2 および D と類似するが、その変化が水素結合および電子雲の遮蔽効果という電磁氣的な要因を介する点が異なる。温度依存する δ を持つのは水プロトンだけではないが、臨床応用の点からは信号強度が最も強い水プロトンを利用するのが有利である。ここで化学シフトとは、適当な基準周波数と特定成分または特定基由来のプロトンの磁気共鳴周波数との差の基準周

波数に対する比をいう。これまでに細胞懸濁液、マウス摘出組織、ブタ脳等における水プロトン化学シフト δ が $-0.007 \sim -0.01 \text{ ppm/}^\circ\text{C}$ の負の係数で温度に比例し、純水の δ の温度係数は $-0.01 \text{ ppm/}^\circ\text{C}$ であることからプロトン化学シフト δ の温度依存性の組織差が他のパラメーターに比べて小さいと報告されている。ここで ppm とは parts per million の略であり、百万分率 ($\times 10^{-6}$) を意味する。すなわち $-0.01 \text{ ppm/}^\circ\text{C}$ とは、 1°C の温度変化が起きると位相が -1×10^{-8} の割合で変化することを意味する。

【0007】

さらに、他のパラメーターは全て振幅に基づいて測定されるので、有限の測定時間では相互に干渉が生じ分離測定が困難であるのに対し、プロトン化学シフト δ は唯一周波数に基づくもので振幅に基づく他のパラメーターから分離測定が可能である。このようなことから、プロトン化学シフト δ は最も温度計測に適したパラメーターであると現在考えられている。

【0008】

水プロトン化学シフトによる温度分布画像化法として分光画像化法と位相画像化法の二つが知られている。簡単に述べれば、分光画像化法は測定時間がかかるが内部基準を用いることにより組織磁化率変化や体動の影響を避けることが可能であり、緩慢で広範な温度変化の計測に適する。一方、位相画像化法は磁化率や体動の影響を避けることができないが、短時間で簡便な温度計測が可能である。レーザーや収束超音波などによる局所的で急激な温度変化を対象として位相画像化法が注目を集め、盛んに研究が進められている。

【0009】

共鳴周波数は巨視的磁化ベクトルの回転運動の周波数であり、一定時間における巨視的磁化ベクトルの位相の回転量に転写することが可能である。磁気共鳴信号は複素信号として検波されるため、磁化ベクトルの位相回転量は複素平面における信号の位相（実部と虚部の比の逆正接 \tan^{-1} ）として測定することが可能である。温度が上昇（下降）すると共鳴周波数の変化に応じてこの位相角が減少（増加）する。そこで勾配磁場エコーと呼ばれる撮像技術を用いて、基準温度と温度変化後における各ボクセルにおける位相の差 $\Delta \phi$ から化学シフト差 $\Delta \delta w$ を求め、次式を使って温度差を測定する。

【0010】

【数1】

$$\Delta T = \frac{\Delta \delta w}{\alpha} = \frac{\Delta \phi w}{\omega_{\text{RF}} \cdot TE \cdot \alpha}$$

【0011】

ここで TE (秒) は励起磁場パルスの中心からエコー信号中心までの時間（エコー時間）、 α (ppm/ $^\circ\text{C}$) は化学シフトの温度係数、 ω_{RF} は装置受信系の参照周波数 (rad/秒) である。勾配磁気エコーは臨床用 MRI に標準装備されているので、位相画像化法は現有のハードウェアを用いて簡便に実施可能という利点を有する。

【0012】

MRIを用いて水プロトンの複素信号を観測し、温度変化による位相の変化を検出することによって、体内の臓器または組織の温度分布を画像化する方法として、特許文献1には測定箇所の位置を別個に特定し、特定した位置に基づいて磁気共鳴像を修正することにより、検査すべき対象物の並進運動によっていかなる外乱もほとんど発生しない磁気共鳴像法が開示されている。

【0013】

また、非特許文献1にはMRIを用いた脳内温度分布の非侵襲画像計測が開示されている。非特許文献2にはある温度点において1回目に基準物質のプロトン磁気共鳴信号の位相を撮像し、2回目に水プロトン磁気共鳴信号の位相を撮像することにより両者の位相差を求める温度計測法が開示され、非特許文献3および4には各温度点における基準物質と水の周波数差を画素毎に求めて、周波数差の変化として温度変化を測定する方法が開示されている。

【0014】

さらに、特許文献2にはMRIにより得られた磁気共鳴信号、その周波数、またはそのスペクトルのうち少なくとも一つを推定することにより水プロトン化学シフトを推定する手段が開示されている。

【0015】

一方、光学式位置取決装置を用いて肝臓の腫瘍部にマイクロ波加温針を誘導し、加温療法を行った治療例に関する先行文献として非特許文献5がある。これはマイクロ波加温針に光学的位置取決装置を取り付け、加温針先端部の位置を確認しながらMRIにより特定した肝臓の腫瘍部にまで誘導したもので、医師はモニターを見ながら加温針の挿入方向や挿入する長さをコントロールすることができる。一度加温針を挿入するだけで臓器の内部にある腫瘍部に確実に加温針を誘導することができるため、加温針を何度も臓器に挿入したり、深く挿入しすぎる等臓器に必要な以上の損傷を与えることがなく、加温療法の臨床的有用性を向上させる技術である。

【特許文献1】特表2003-511122号公報

【特許文献2】特許第3346800号公報

【非特許文献1】黒田輝著「先端医療シリーズ2・脳神経外科、脳神経外科の最先端」、先端医療技術研究所、226-233頁(2000年5月発行)

【非特許文献2】K. Kuroda, K. Oshio et al., A chemical shift selective phase mapping method, Magn. Reson. Med., pp.845-851 (1997).

【非特許文献3】K. Kuroda, K. Oshio et al.: Temperature Mapping Using Water Proton Thermal Shift: Self-Referenced Method with Echo Planar Spectroscopic Imaging, Magn. Reson. Med., 43, pp.220-225 (2000).

【非特許文献4】K. Kuroda, N. Takei et al., Feasibility of Internally-Referenced Temperature Imaging Using Metabolite Signals, Magn. Reson. Med. Sci., 2, 1, pp.17-22 (2003).

【非特許文献5】S. Morikawa, T. Inubushi et al., MR-guided microwave thermocoagulation therapy of liver tumors: initial clinical experiences using a 0.5 T open MR system, J. Magn. Reson. Imaging 16, pp.576-583 (2002).

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

MRIを用いた従来の位相画像化法による温度計測法では、温度変化後の画像から温度変化前の参照画像の位相を減算することに基づいて温度を計測するため、温度変化の前後で被験者の身体が動いた場合、呼吸によって動く肝臓の様な腹腔臓器を対象とした場合、または呼吸動がなくとも臓器が移動または変形した場合には、温度推定値の信頼性が著しく損なわれるために温度計測することができなかった。このため、上記場合には高温切除術等の対象となる臓器において、治療中の臓器における温度変化の様子を画像化することができず、定量的な温度制御を行うことが困難であった。また、測定箇所の位置を特定す

るためには特許文献1のようにマイクロコイルを患者の体内に挿入する必要がある等の欠点があった。

【0017】

非特許文献1に記載されているように、堅い頭蓋内に収められ力学的運動を行わない脳を測定対象とした場合、頭部の保全によりほぼ完全に位置が固定できるために正確な演算処理が可能であるが、反面、豊富な血流量と賦活による血流量および血液酸素化率の変化により組織磁化率が変化しうる。賦活による組織磁化率の変化は0.05ppm程度に達し、これは約5℃の温度変化に相当する。こうした組織磁化率の変化の影響を受けやすいことも位相画像化法の欠点であった。

【0018】

こうした欠点の克服を試みたのが特許文献2の温度非依存性パラメーターを用いて水プロトン化学シフトを推定する方法であるが、磁気共鳴信号、その周波数またはそのスペクトルを時系列を追って測定する必要がある。また、非特許文献3～5の方法は基準物質の濃度が低く、基準となる信号を測定するためには信号の積算を行う必要がある。このため、これらの方法では1回の撮像に時間がかかり、一つの温度点に撮像中の動き(intra-scan motion)が異なる温度における撮像の合間の動き(inter-scan motion)の影響を上回ってしまうなど、人間および動物に対する加温療法時の加温部位の温度計測方法としては実用性に欠けるものであった。

【0019】

一方、光学的位置取決装置は、従来、非特許文献5に記載されているように加温針等の腫瘍部への導入する目的にのみ使用されていた。加温療法等においては、MRI装置により複数の解剖学的画像を撮像し、その画像に基づいて腫瘍部と加温針等の位置を確認することもできるが、光学的位置取決装置を加温針等に取り付けることによって、加温針等を腫瘍部へと正確に導くことが可能である。

【0020】

本発明は、従来のMRIを用いた位相画像化法による温度計測法における上記問題点を解消し、さらに光学的位置取決装置を併用することにより体動による影響を受けない体内臓器または組織の温度変化計測方法およびその装置の提供を解決すべき課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0021】

上記課題を解決するため、本発明は、参照画像を使わずに、ある温度における水プロトン複素磁気共鳴信号のみから測定対象の温度分布を画像化する。すなわち、本発明では温度変化後の位相分布を撮像し、そのうち温度変化が生じる部分の位置に関する先験情報をオペレーターがコンピューターに入力し、該情報に基づいてコンピューターが該温度変化が生じる部分に関心領域として設定し、関心領域内の水プロトン複素磁気共鳴信号の温度未変化時の位相分布が形成する曲面を推定し、実測位相分布画像から推定位相分布画像を画素毎に減算する。このように、ある位相分布画像のもつ温度情報を、その画像自身から先験情報(温度変化領域の位置および大きさ)を用いて自己参照して求めるため、異なる温度における2つの画像の位相分布の減算過程がなく、温度変化前後の測定部位の動きによる影響を受けない。なお、本発明における自己参照とは、先見情報に基づく再帰的参照を意味する。

【0022】

また、本発明の別の一面として、従来医師が患者の体内へ加温針等を挿入する際に、挿入の方向や程度を制御するために使用してきた光学的位置取決装置を、目的位置に加温針等を誘導させた後に、臓器または組織の位置を捉える目的で上記温度計測法と併用することによって、例えば高温切除術における加温点を常に追尾しながら、臓器または組織温度を計測することができる。これにより、従来法では不可能であった呼吸動をはじめとする体動下にある臓器または組織における温度変化を、身体に温度計測用あるいは位置特定用の器具類を挿入することなく測定し、画像化することが可能となった。

【発明の効果】

【0023】

本発明の体内臓器または組織温度の非侵襲画像計測法は、これを用いることにより別個の参照画像を撮像すること、およびその参照画像における位相分布を基準位相として用いることなく体内臓器または組織の温度を計測することを可能とし、さらに、体動による影響を排除して体内臓器または組織の温度測定を可能とした。これにより、例えば、体動により移動する臓器または組織に対する加温治療時に、加温部分の正確な温度計測が可能となり、術中の温度変化を可視化して、加温を制御するなどの臨床的効果が得られる。また、臓器または組織が移動しても加温すべき部位を含む単数または複数の直交面、平行面の断層を撮像することができるため、加温治療における加温部周辺の正確な立体的温度分布を術中に知ることができ、最適な加温制御による加温療法の治療効果の増大を図るという臨床的効果も得られる。なお、冷却療法においても同様の臨床的効果が得られる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

以下、本発明の実施の形態を図面に基づいて説明する。

【0025】

はじめに、本発明で使用した医療用MRI装置等の構成を図1に示す。このMRI装置には光学的位置取決装置が付属しており、光学的位置取決装置2から照射される赤外線3をMRI装置本体上部に設置されているビデオカメラ6で撮影する。ビデオカメラ6が捉えた赤外線は、光学的位置取決装置2に取り付けられている加温針等のプローブの位置を計算するシーケンシャルロジックボックス7で位置制御信号10に変換され、ワークステーション8に送られる。該電気信号はワークステーション8を介して撮像面調整用電気信号11としてMR撮像制御装置9に送信され、撮像面を制御する。MRI装置本体1とMR撮像制御装置9は、位相分布画像を撮像するためにRF信号14および勾配パルス15をやりとりする。測定対象物が固定されているために光学的位置取決装置を用いない場合には、MRI画像により確認したプローブの位置を撮像するようにワークステーション8で撮像面を制御する。MRI装置本体1から送信されるRF信号はMR撮像制御装置9で画像データ12に変換されてワークステーション11に送り返され、さらにモニター5へと送られ、加温療法等において医師がモニター画像を見ながら加温制御等を行うことができる。

【0026】

また、MRIを用いた従来法および本発明の体内臓器または組織温度計測方法のプログラム手順を示すフローチャートを図2に示す。

【0027】

従来法(図2A)では、まず温度変化前、すなわち臓器または組織に加温療法等を行う前に位相分布を撮像し、これを参照位相画像とする(ステップST11)。その後、加温療法等を行い、臓器または組織内部の腫瘍部に温度変化が生じた後に再度位相分布を撮像し、これを対象位相画像とする(ステップST12)。そして、対象位相分布画像から参照位相画像を画素毎に減算することにより両者の位相差を算出し(ステップST13)、該位相差に基づいて温度分布を計測する(ステップST14)。なお、ステップST13における減算は、本発明のステップST3におけるものと同一の計算法で実行される。

【0028】

この従来法では加温療法等の前後で位相分布の撮像を行うため、参照位相画像と対象位相画像の撮像には時間差が不可避免的に生じ、その間に臓器または組織が動いたり、磁場の変動が生じやすく、温度計測が不正確になるという欠点があった。また、画素毎の減算を正確に実行するために、撮像面を固定する必要があるため、測定対象の臓器または組織は同一の位置、形状にて存在しなければならなかった。

【0029】

これに対して本発明(図2B)では、まず臓器または組織に加温療法等を行い、温度変化が生じた後のある温度点における臓器または組織の位相分布画像を撮像する。加温療法等の際、加温または冷却装置の体内挿入部は、MRI画像に基づいて正確に腫瘍部位へと

導入する。そして腫瘍部位の温度変化の撮像を行い、その温度点における基本位相画像を得る（ステップST1）。この基本位相画像は、温度変化が生じた部分を含んだ位相画像であるが、温度変化が生じるのは最初に確認した加温装置等の体内挿入部の先端付近であることが事前にわかっているので、オペレーターがコンピューターに該体内挿入部の先端付近の位置に関する事前情報を入力し、該情報に基づいてコンピューターが該先端部付近を関心領域として設定し、関心領域内の位相分布を関心領域周辺部分の位相分布から推定する（ステップST2）。この推定は、例えば肝臓のように内部が均質に近く、温度変化が生じない部分が温度変化が生じる部分と比較して十分に大きい臓器または組織について適用可能である。すなわち、このような臓器または組織では温度変化の生じる関心領域周辺の位相の変化がなめらかであり、加温療法等によって臓器または組織の全体に渡る温度変化が生じないため、関心領域内の位相分布を、関心領域周辺部分の位相分布に線形最小二乗法による高次有理多項式フィット、非線形最小二乗法による関数フィットまたは有限要素法等を適用することにより数学的に推定することができる。

【0030】

次に、基本位相画像および推定位相画像それぞれの位相の複素共役を掛け合わせ、その積の逆正接（ \tan^{-1} ）を計算することにより、基本位相画像から推定位相画像を画素毎に減算し、関心領域内の位相差を計測する（ステップST3）。

【0031】

最後に、その位相差の分布から温度変化の分布を求める（ステップST4）。冷却療法においては関心領域内で温度が降下するが、同様にして関心領域の温度分布が得られる。このようにして求められた関心領域内の温度変化は、さらにMRIにより撮像した臓器または組織の解剖学的画像と重畳してモニター等に出力することも可能である。

【0032】

本発明の温度変化計測装置は、ステップST1に対応する温度変化が生じた後のある温度点における臓器または組織の実測位相分布画像を得る手段と、ステップST2に対応する取得された実測位相分布画像内の所定箇所を含む関心領域を設定する手段、該関心領域周辺部の複素磁気共鳴信号の位相分布に基づいて関心領域内の温度変化が生じる前の複素磁気共鳴信号の位相分布を推定する手段、および該推定位相分布に基づいて推定位相分布画像を形成する手段と、ステップST3に対応する実測位相分布画像と推定位相分布画像とを各画素毎に減算することにより位相の変化量を算出する手段、関心領域内で温度変化によって生じた複素磁気共鳴信号の位相の変化量を表す位相分布画像を形成する手段と、ステップST4に対応する位相の変化量を表す位相分布画像から温度変化を算出する手段とを備えるものであるが、上記手段は全て図1に示されるワークステーション8において、入力された信号を演算することにより実行されるもので、上規格手段は演算装置に読み込まれることにより演算される。

【0033】

ここで、本発明のステップST2における位相分布の推定方法について具体的に説明する。本発明における位相分布の推定とは、位相分布を表現する数学モデルを仮定し、そのモデルを実測データに基づいて最適化することをいう。例えば、線形最小二乗法による有理関数フィットにおいて位相分布を表現する数学モデルに3次関数を用いた場合（簡単のためここでは空間の1次元の方向のみを考える）、モデル関数

【0034】

【数 2】

$$\hat{\Phi} = ax^3 + bx^2 + cx + d$$

【0035】

の各係数を、実測データに基づいて最適化することであり、上記モデル関数上の値と実測値の残差二乗和が最小となるように係数 $a \sim d$ を決定する。実際にはこのような有理関数を空間の2次元の方向について考え、曲線ではなく曲面としてフィットさせることにより位相分布を推定する。

【0036】

次に、本発明のステップST3および従来法のステップST13における位相分布の減算について具体的に説明するために図3を示す。図3において横軸は実部 (Re)、縦軸は虚部 (Im) を表す。図2Aにおいて、 ϕ は位相、S は磁気共鳴信号、A は振幅を表し、添字1は温度変化前、添字2は温度変化後の数値であることを表す。

【0037】

温度変化前は、 $S_1 = \alpha_1 + j\beta_1$ という関係が成立する。
ここで、 $\alpha = A_1 \cos \phi_1$ 、 $\beta = A_1 \sin \phi_1$ であるから、
オイラーの公式 $\exp(j\phi) = \cos \phi + j \sin \phi$ により、
 $S_1 = A_1 \exp(j\phi_1)$ となり、同様に温度変化後については $S_2 = A_2 \exp(j\phi_2)$ となる。位相差は、 $\phi_2 - \phi_1 = \tan^{-1}(S_2) - \tan^{-1}(S_1)$ で求めることができるが、例えば、 ϕ_1 が -0.6π 、 ϕ_2 が 0.8π であるような場合、単純な減算を行うと
 $\phi_2 - \phi_1 = 0.8\pi - (-0.6\pi) = 1.4\pi$ となる。しかし、元の位相が戻り値 $[-\pi, \pi]$ を持つ逆正接関数 (\tan^{-1}) によって求められていることを考慮すると、この減算は、正しくは $\phi_2 - \phi_1 = 0.8\pi - (-0.6\pi + 2\pi) = -0.6\pi$ である。このように複素平面の第I象限から第III象限の境界 (実軸負の部分) にまたがる2つの位相値の場合を含めて位相の減算を行うために、本発明においては従来法と同様、次のような複素共役を使う位相減算を導入する。すなわち、 S_2 に対して S_1 の複素共役を掛け合わせると

$$\begin{aligned} S_1^* \cdot S_2 &= A_1 \exp(-j\phi_1) \cdot A_2 \exp(j\phi_2) \\ &= A_1 A_2 \exp[j(\phi_1 - \phi_2)] \\ &= (\alpha_1 - j\beta_1)(\alpha_2 + j\beta_2) \\ &= \alpha_1 \alpha_2 + \beta_1 \beta_2 + j(\alpha_1 \beta_2 - \alpha_2 \beta_1) \text{ であるから} \\ \phi_2 - \phi_1 &= \arg(S_1^* \cdot S_2) \\ &= \tan^{-1}[(\alpha_1 \beta_2 - \alpha_2 \beta_1) / (\alpha_1 \alpha_2 + \beta_1 \beta_2)] \end{aligned}$$

と表すことができる。ここで \arg は位相角を、 $*$ は複素共役を表す。上式では位相差が \tan^{-1} の関数値として求められるため 2π の補正を行わなくても正しい位相差が計算される。位相差は無次元量で単位はラジアン(rad)である。式1に上記計算方法により算出した位相差 $\phi_2 - \phi_1 (= \Delta \phi_w)$ を代入すると、温度差 ΔT を求めることができる。

【0038】

本発明の温度計測方法では、ある温度点における1枚の位相分布画像を自己参照することにより加温点の温度を計測するため、従来法では測定対象を固定することでも避けるこ

とができなかった、体動および磁場変動の影響を完全に排除することが可能となった。また、水プロトン化学シフトの位相分布図のみを撮像するために撮像時間が2秒程度という短時間で終了し、1枚の撮像に1分程度要していた水以外の物質のプロトン共鳴周波数から位相分布を推定する方法と比較して撮像時間を大幅に短縮することが可能となった。これにより温度計測の精度が飛躍的に向上した。

【0039】

次に、本発明のもう一つの対象である、加温または冷却療法時に光学式位置取決装置を用いて加温点または冷却点の位置を体動に追従して特定し、希望する最適なMRI位相画像を撮像する方法について述べる。加温または冷却部分の正確な温度計測に基づく加温または冷却制御は加温療法または冷却療法の成否の鍵となるが、上述した通り、従来の位相画像化法による温度計測法では、温度変化後の対象位相画像から温度変化前の参照位相画像を減算することに基づいて温度を計測するため、温度変化の前後で測定対象物が移動した場合には、温度推定値の信頼性が著しく損なわれ、温度計測することができなかった。

【0040】

図4は、ヒトを含む動物の肝臓の腫瘍に対する加温療法時における本発明の方法による光学的位置取決装置の取り付け方法の概略図を示すものである。本発明では加温療法時には、光学的位置取決装置16を加温装置の加温針17上部に垂直に取り付ける。加温針はMRI画像を用いて先端部を加温点である肝臓18内部の腫瘍部19へと導く。その後、加温針先端部すなわち腫瘍部19が体動により移動すると、加温針先端部が力点、腹壁が支点、光学的位置取決装置が作用点となって光学的位置取決装置の上面も移動する。光学的位置取決装置上面の3点のLEDから照射される赤外線をMRI装置に付属したビデオカメラで検出することにより光学的位置取決装置の上面の向きがわかり、その中心から垂直に加温針の長さ分だけ進んだ箇所が腫瘍部であるため、体動にかかわらず腫瘍部の場所を正確に把握することが可能である。これにより腫瘍部の動きに合わせて撮像断層面20を変化させることも可能となる。冷却療法においても同様である。

【0041】

具体的に説明すると、MRI装置は被検体の左右（水平）方向をX軸、前後（垂直）方向をY軸、上下（対軸）方向をZ軸とするMRI座標軸を有している。一方、光学的位置取決装置も装置に対して垂直方向をY軸、基準となるLEDが取り付けられた軸部分に沿った方向をZ軸、両軸に垂直な方向をX軸とした座標軸を有している。MRI座標軸は固定されているので、光学的位置取決装置のLEDから照射される赤外線をMRI装置の上部に取り付けられたビデオカメラで検出することにより、光学系座標軸の動きを検出することができ、MRI装置に付属したコンピューターはMRI座標軸と光学系座標軸をマッチングすることができる。臓器等の移動に伴い加温針等が移動してもコンピューターが上記マッチングを行うことにより、体動に追従して温度変化が生じる加温針等の先端部を含むように、加温針等の延長線と交わる直交面の撮像が可能となる。この直交面に平行な面で複数枚の位相分布を撮像すれば、温度分布を3次元的に捉えることが可能である。

【0042】

一方、臓器等が移動しても加温針等は光学的位置取決装置の中心に垂直に取り付けられているため、光学的位置取決装置に対して一定の角度の平行面の撮像が可能となる。複数の角度で複数枚位相分布を撮像すれば、加温針等に対して水平方向の温度分布を捉えることが可能である。

【0043】

互いに直交する平面における連続撮像は、各面がその中心に加温点を含むように決定する。すなわち、加温点が2面または3面の直交面の交点になるように決定する。この面群の角度は、どの面も加温針を含まないようにすることを除いて任意であるが、全ての面に対して加温針等との角度をまんべんなく大きくするためには45°とするのが最も好ましい。すなわち、加温針等の軸を基準に考えると、その軸の方向ベクトルに対して互いに直交する3面の法線ベクトルが全て45°をなすように撮像面を決定する。平行面の撮像は、どの面も加温針を含まないようにすることを除いて任意であるが、90°とするのが最も好ま

しい。

【0044】

さらに、本発明においては、光学的位置取決装置を用いることにより加温針等の先端部、すなわち温度変化が生じる位置を体動に追従して撮像することができるため、最初の撮像面に対して次に撮像すべき2枚目以降の撮像面を事前にプログラムすることが可能である。これにより、従来は1枚撮像するたびに次の撮像面を決定しなければならないため、連続撮像において撮像と撮像の間にインターバル時間が生じてしまったが、本発明においてはこうしたインターバル時間をなくすることができるために、最短時間で希望する複数の位相分布を連続して撮像することが可能となった。こうしたプログラムは光学的位置取決装置が付属した臨床用MRIであれば実施することができる。

【0045】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り下記の実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0046】

本発明の具体的実施例として、生きたブタ（健康体、体重約20kg）に全身麻酔を施した後オープン型MRIガントリ内の撮像位置に寝かせ、マイクロ波加温針を肝臓に挿入し、肝臓ガンに対するマイクロ波加温治療を想定した予備実験を行った。本実施例において、MRI装置はGEメディカル社製Signa SPi、加温装置はアズエル(株)製マイクロターゼAZM-520型（出力10-110W）を使用した。

【0047】

まず、ブタ肝臓の一部に加温療法に見立てた加温を行い、加温後の水プロトンの複素信号の位相分布を得た（図5A）。本実施例においては光学的位置取決装置は使用しておらず、MRI装置で撮像した複数の解剖学的画像に基づいて加温針先端部の位置を確認した。

【0048】

加温針先端部の断層面それぞれの面において関心領域を設定し、温度未変化時の位相分布を、関心領域周辺部の位相変化から推定した（図5B）。図5Bにおいては中心部のハッチングを施した円内を関心領域として設定し、その関心領域周辺の楕円形白線内の位相分布から温度未変化時における関心領域内の位相分布を推定した。肝臓のように内部が均質に近く、加温すべき部分に対してその体積が大きな臓器では、位相分布がなめらかであり、温度変化が臓器内で局所的に起こるため、関心領域内の位相分布を周辺部分の位相分布の変化から推定することが可能である。本実施例においては位相分布の推定には線形最小二乗法による高次有理多項式フィットを用いた。温度変化がないと仮定した場合の関心領域の位相分布を含む推定位相分布を図5Cに示す。ここでは温度上昇が起きるであろう空間領域、すなわち関心領域内の実測位相は一時的にメモリー（C言語プログラムの中では配列）として保存し、温度未変化時の関心領域内の位相分布を、楕円形の周辺部の位相分布から推定した後、保存しておいた元の実測位相分布から推定位相分布を減算した。

【0049】

実測位相分布および推定位相分布それぞれの複素共役を掛け合わせ、その結果の逆正接をC言語のatan2関数を用いて計算して減算し、腫瘍部に見立てた加温針先端部付近の温度変化を計測した。この実施例における関心領域の位相変化から温度変化を求めて、その温度変化部位をブタ肝臓の解剖学的画像と重畳して出力したのが図5Dである。また、図5A～5Dをそれぞれ模式化したのが図6A～6Dである。図6A～6Cは、元の位相分布図において同じ色で表される部分の境界を実線で結んで模式化している。

【0050】

この実施例において、線形最小二乗法による高次有理多項式フィットを用いて推定した関心領域の位相分布と、ブタ肝臓の関心領域の実測位相分布はよく近似しており、3次関数を適用した場合の実測温度と推定温度との誤差は3.3℃であった。

【比較例】

【0051】

本発明と同じ装置等を用いて、従来法に基づき加温前後の位相分布を減算することにより温度計測を行った結果、実測温度と計算温度との誤差は34.0℃であった。

【0052】

本発明の方法は、従来法と比較して実測温度と推定温度との誤差が小さかった。従来法では体動が生じると実測温度と推定温度の誤差が数十℃に達することもあったが、本発明の方法は広い温度範囲で加温または冷却制御する必要のある治療において十分実用に耐える温度計測方法であるといえる。

【0053】

このように、本発明の方法では体動による測定部位の移動があっても、光学的位置取決装置の利用により最適な断層面における位相分布図を得ることができ、かつ、関心領域の位相変化の分布を自己参照により推定することにより、温度上昇前後の位相分布を減算する過程がないために、体動および磁場変動の影響を完全に排除した正確な体内臓器または組織内部の非侵襲的温度測定が可能であった。

【産業上の利用可能性】

【0054】

本発明により、従来のMRIを用いた位相画像化法による温度計測の欠点を克服し、体動および組織磁化率の変化の影響を受けず、正確な体内臓器または組織内部の温度計測が可能となり、最適な加温制御によって人間を含む動物の腫瘍治療に直接寄与することはもちろん、加温治療を実施する医師または獣医師が、実験用動物または摘出した動物の臓器を用いて加温療法時の加温制御の訓練等を行うことに対する補助手段ともなりうる。さらに、本発明の方法および装置は、これ利用した新たなMRI装置や加温装置等の医療機器の開発にも資するものである。

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1】 本発明で使用したMRI装置等の構成図

【図2】 従来法および本発明の温度計測プログラムのフローチャート

【図3】 温度変化による位相変化の概念図

【図4】 本発明の方法における光学的位置取決装置の取り付け方法の概略図


【図5】 Aは加温部を含む位相分布図、Bは関心領域を設定した位相分布図、Cは推定位相分布図、Dは温度変化図と解剖学的画像を重畳した図

【図6】 Aは図4Aの模式図、Bは図4Bの模式図、Cは図4Cの模式図、Dは図4Dの模式図

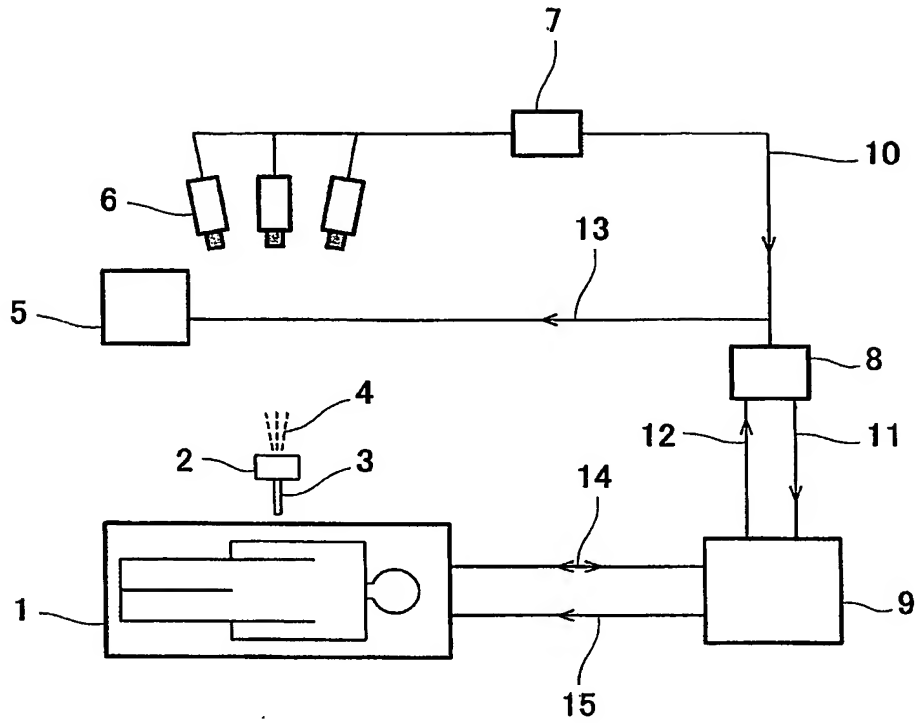
【符号の説明】

【0056】

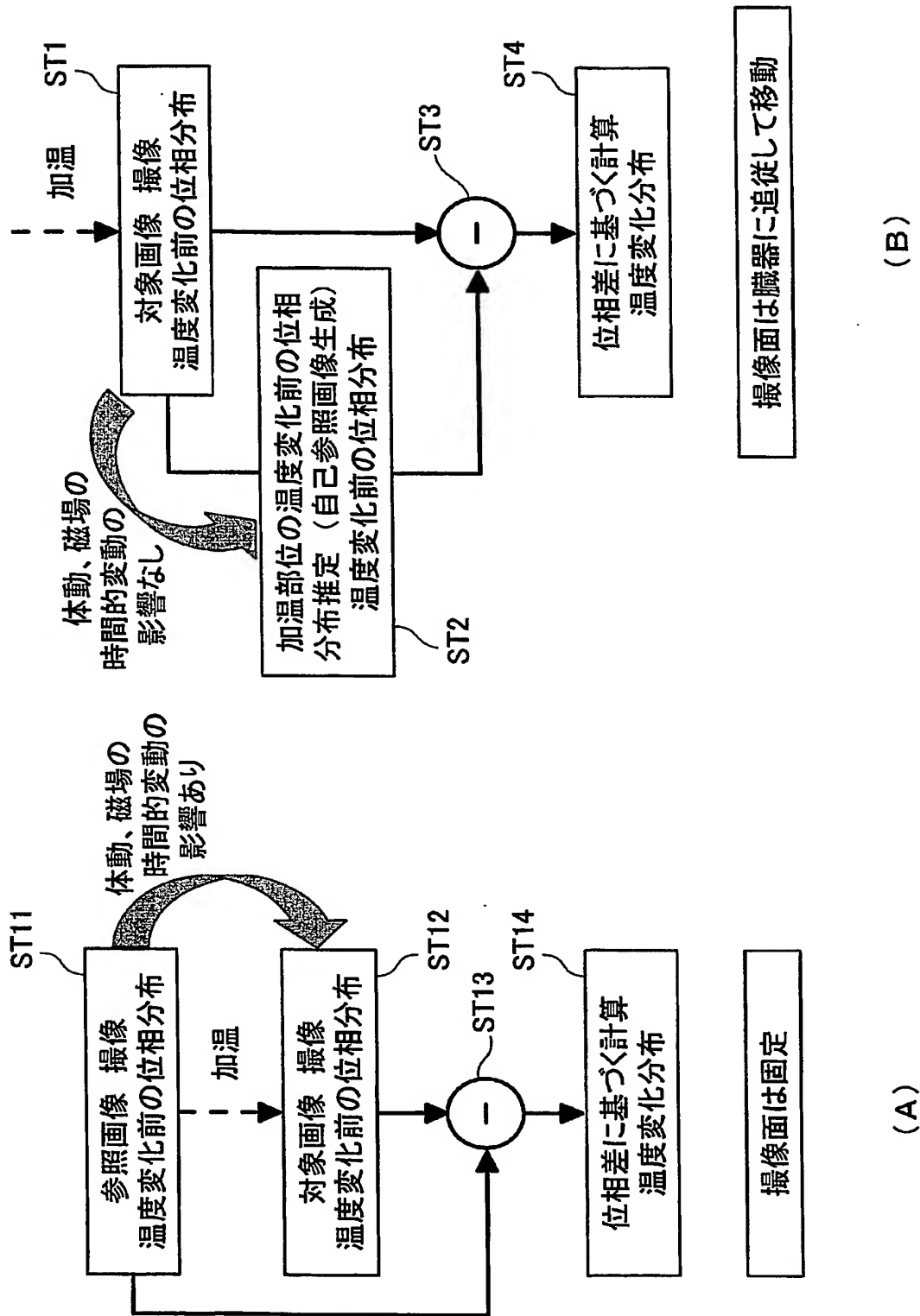
- 1 MRI装置本体
- 2 光学的位置取決装置
- 3 加温針等
- 4 赤外線
- 5 モニター
- 6 ビデオカメラ
- 7 シーケンシャルロジックボックス
- 8 ワークステーション
- 9 MR撮像制御装置
- 10 位置制御信号
- 11 撮像面調整信号
- 12 画像データ
- 13 画像データ
- 14 RF信号
- 15 勾配パルス

- 
- 1 6 光学的位置取決装置
 - 1 7 マイクロ波加温針
 - 1 8 断層面の肝臓組織
 - 1 9 加温点（腫瘍部）
 - 2 0 断層面（撮像面）

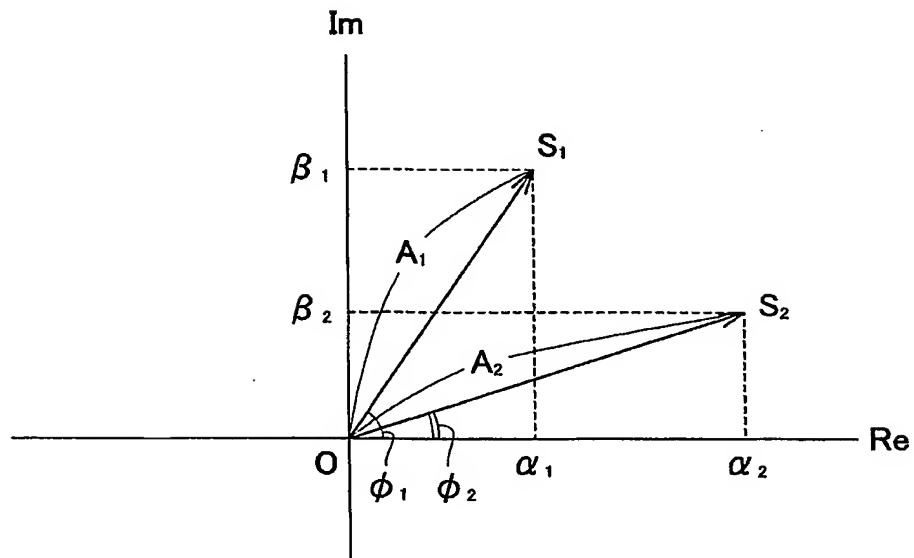
【書類名】 図面
【図 1】



【図 2】

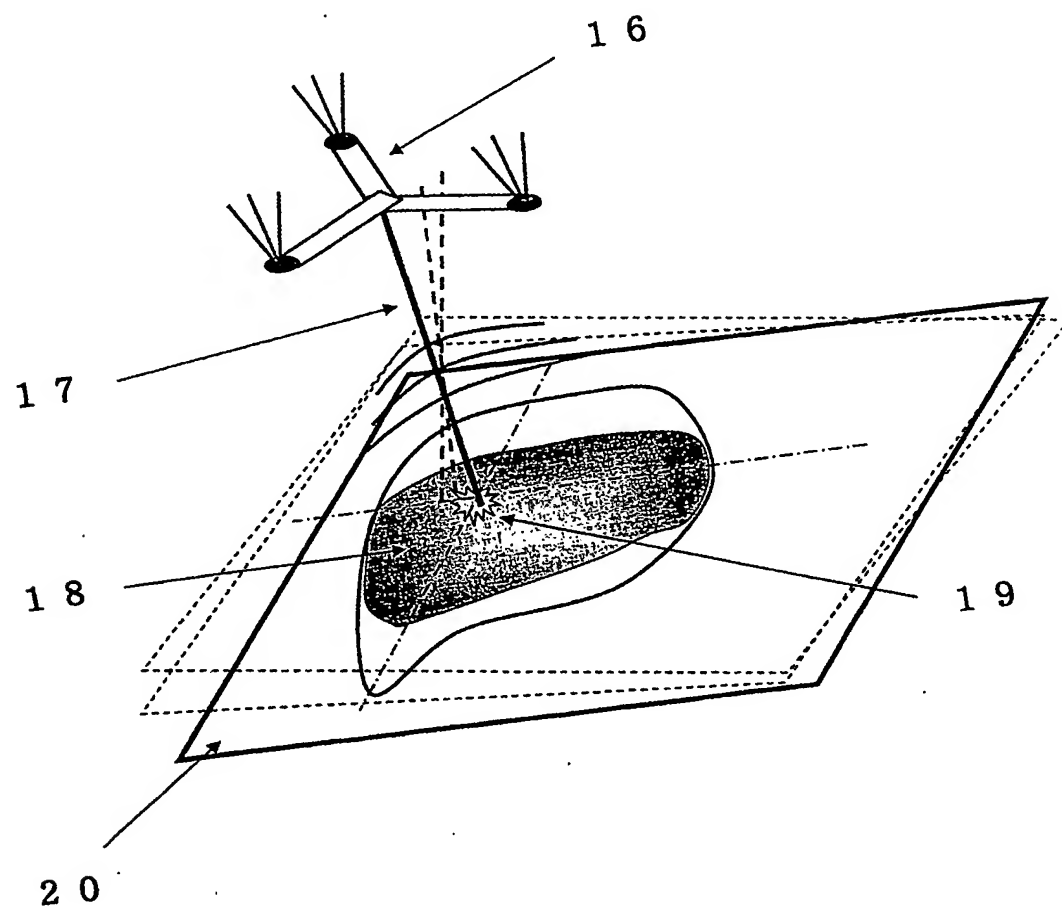


【図 3】

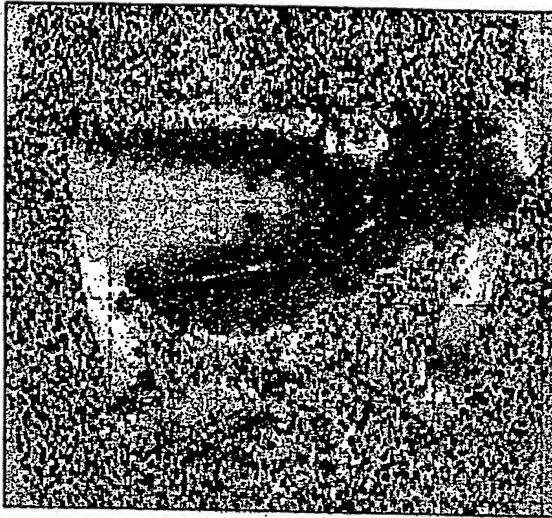


特願2003-273651

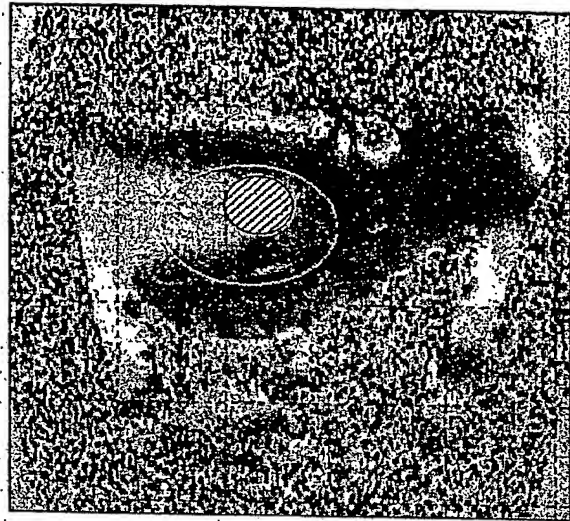
【図4】



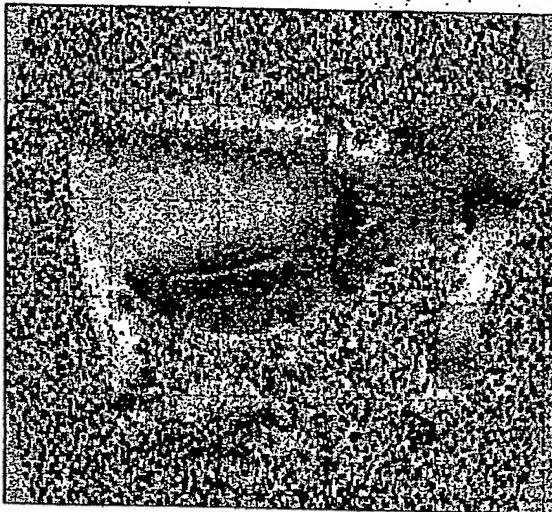
【図 5】



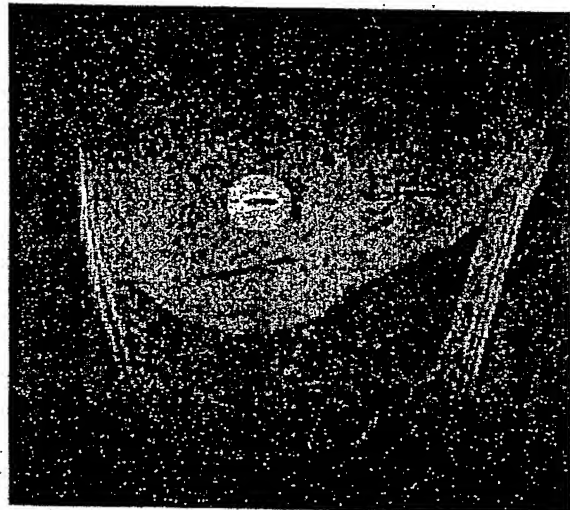
A



B

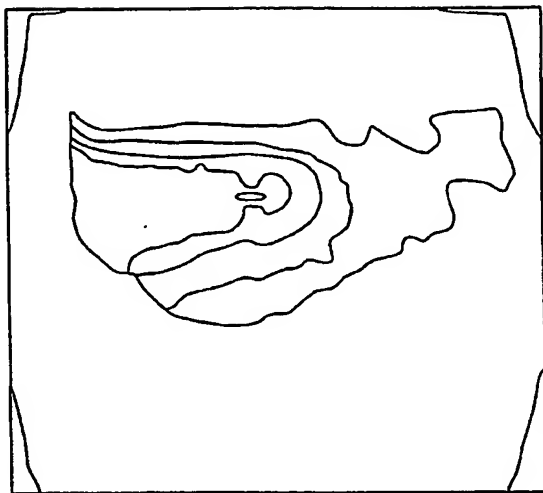


C

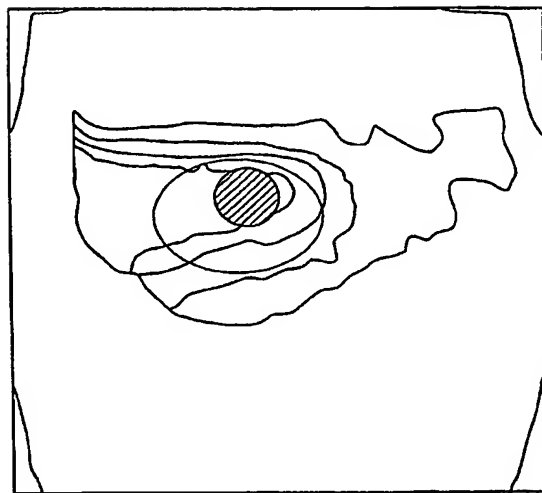


D

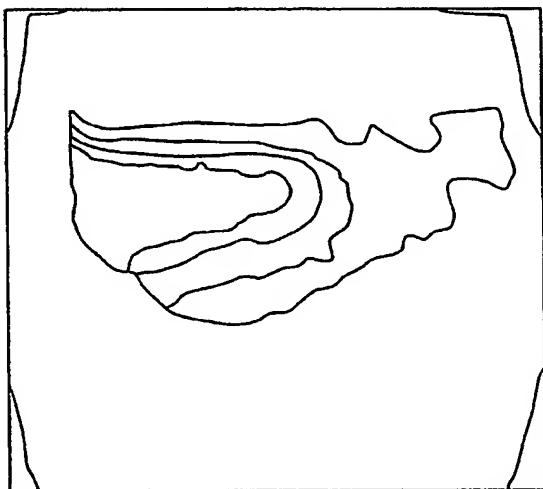
【図 6】



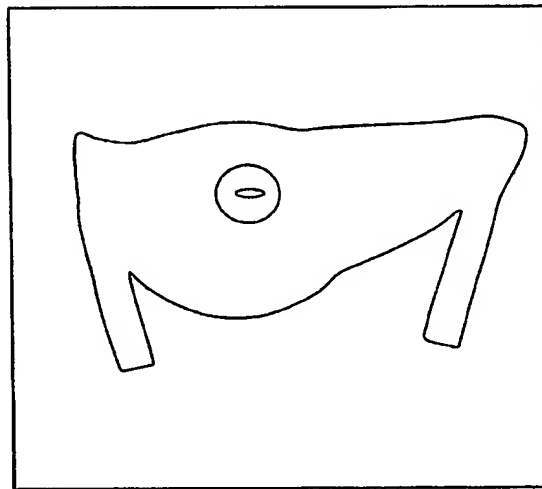
A



B



C



D

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 M R I 装置を用いて体内臓器・組織温度の非侵襲画像計測法を提供する。

【解決課題】 ある温度点における水プロトンの複素磁気共鳴信号の位相分布を、温度変化領域の位置および大きさを先験情報として利用し、その周辺領域の位相分布から推定した（自己参照した）温度未変化時の位相分布を画像の画素毎に減算することにより、温度変化前後の画像の減算過程をなくし、体動および磁場の空間変動の影響を受けにくい温度計測を可能とする。さらに、光学的位置取決装置を併用することにより測定部位が移動した場合であっても、体動に追従した最適な撮像によって温度計測を可能とする。

【選択図】 図 2

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-273651
受付番号	50301155910
書類名	特許願
担当官	北原 良子 2413
作成日	平成15年 7月17日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 7月11日
【特許出願人】	
【識別番号】	300061835
【住所又は居所】	兵庫県神戸市中央区港島南町2丁目2番
【氏名又は名称】	財団法人先端医療振興財団
【代理人】	申請人
【識別番号】	100065868
【住所又は居所】	兵庫県神戸市中央区東町123番地の1 貿易ビル3階 有古特許事務所
【氏名又は名称】	角田 嘉宏
【選任した代理人】	
【識別番号】	100088960
【住所又は居所】	兵庫県神戸市中央区東町123番地の1 貿易ビル3階 有古特許事務所
【氏名又は名称】	高石 ▲さとる▼
【選任した代理人】	
【識別番号】	100106242
【住所又は居所】	兵庫県神戸市中央区東町123番地の1 貿易ビル3階 有古特許事務所
【氏名又は名称】	古川 安航
【選任した代理人】	
【識別番号】	100110951
【住所又は居所】	兵庫県神戸市中央区東町123番地の1 貿易ビル3階 有古特許事務所
【氏名又は名称】	西谷 俊男
【選任した代理人】	
【識別番号】	100114834
【住所又は居所】	兵庫県神戸市中央区東町123番地の1 貿易ビル3階有古特許事務所

【氏名又は名称】 幅 慶司
【選任した代理人】
【識別番号】 100122264
【住所又は居所】 兵庫県神戸市中央区東町 1 2 3 番地の 1 貿易ビ
ル 3 階 有古特許事務所
【氏名又は名称】 内山 泉
【選任した代理人】
【識別番号】 100125645
【住所又は居所】 兵庫県神戸市中央区東町 1 2 3 番地の 1 貿易ビ
ル 3 階 有古特許事務所
【氏名又は名称】 是枝 洋介
【選任した代理人】
【識別番号】 100127502
【住所又は居所】 兵庫県神戸市中央区東町 1 2 3 番地の 1 貿易ビ
ル 3 階 有古特許事務所
【氏名又は名称】 篠田 賛治

特願 2 0 0 3 - 2 7 3 6 5 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 0 0 0 6 1 8 3 5]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 7 月 7 日

[変更理由]

住所変更

住 所

兵庫県神戸市中央区港島南町 2 丁目 2 番

氏 名

財団法人先端医療振興財団

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.